

Naltrexone e Câncer

23/10/2006

José de Felipe Junior

Em 1981, Zagon e McLaughlin mostram pela primeira vez na literatura médica que o naltrexone em baixas doses interfere no crescimento tumoral mostrando que tal substância prolonga a vida do camundongo com neuroblastoma. Posteriormente relatam lentificação do crescimento de células do neuroblastoma humano, abrindo assim uma nova perspectiva no tratamento do câncer com arma totalmente diferente daquelas que dispomos na atualidade.

Em 1996, os mesmos autores mostram a eficácia de baixas doses de naltrexone no câncer de colon : diminui a incidência e retarda o crescimento tumoral.

Em 2002 Lissoni e colaboradores obtiveram marcante efeito em um tipo de tumor de difícil tratamento, o astrocitoma maligno. Observaram que o uso concomitante da radioterapia com o naltrexone proporcionou maior redução tumoral e uma maior sobrevida em 1 ano de evolução (5/10 radioterapia e naltrexone vs 1/11 somente radioterapia). Em outro artigo mostraram que o uso do naltrexone juntamente com a melatonina e a interleucina-2 estimulam os linfócitos Th1 e suprimem os linfócitos Th2 e aumentam a linfocitose provocada pela interleucina-2 . Sabe-se que a linfocitose é importante fator prognóstico em grande variedade de neoplasias malignas em humanos.

Bihari em 1995 foi o primeiro pesquisador a usar o naltrexone na AIDS com resultados promissores e logo a seguir começou a empregá-lo no tratamento do câncer. Ele utilizou o naltrexone em baixa dose, de um modo não cego e não controlado com placebo, em 450 pacientes com os mais diversos tipos de neoplasia que não haviam respondido ao tratamento convencional (cirurgia e ou quimioterapia e ou radioterapia). No seguimento clínico, 96 pacientes foram descartados do estudo porque não seguiram o protocolo estabelecido ou se perderam por outros motivos. Dos 354 pacientes restantes, 84 morreram nas primeiras 8 a 12 semanas do início do naltrexone devido à grande gravidade da doença deste grupo de pacientes, que já haviam se submetido ao tratamento convencional sem apresentarem resposta. Dos 270 pacientes restantes, 220 receberam o naltrexone por seis meses ou mais. Destes 220 pacientes com naltrexone por maior tempo e que tomaram regularmente o medicamento, 86/220 ou quase 40% apresentaram redução do volume tumoral igual ou superior a 75%. Dos 134 pacientes, 125/220 ou 56,8% apresentaram estabilização ou estavam caminhando para remissão, porém não atingiram o critério de redução tumoral de 75% e 9/220 ou 4% mostraram progressão do tumor.

Os pacientes que responderam ao tratamento com naltrexone ministrado sob a supervisão do Dr. Bihari apresentavam os seguintes tipos de câncer, justamente aqueles que apresentam receptores opiáceos em sua membrana celular: bexiga, mama, carcinoide, colo-retal, melanoma maligno, mieloma múltiplo, neuroblastoma, ovário, glioblastoma multiforme, fígado, pulmão (não oat cell) , leucemia linfocítica crônica, linfoma de Hodgkin, linfoma não Hodgkin, próstata, pâncreas, útero, carcinoma renal e câncer de cabeça e pescoço. É importante frisar que os pacientes que nunca haviam recebido quimioterapia responderam melhor ao tratamento com o naltrexone. Sabe-se que a quimioterapia provoca profundas alterações no sistema imunológico com imunossupressão das defesas anti agentes infecciosos e anti células malignas.

Em 2006, Berkson teve a oportunidade de tratar paciente com adenocarcinoma de pâncreas com metástases hepáticas, considerado em estado terminal por equipe de oncologistas de um hospital universitário de elevada reputação. Com o emprego do naltrexone em baixas doses, do ácido alfa lipoico e de apoio nutricional conseguiu o desaparecimento dos sintomas e estabilização do tumor por tempo bem prolongado , que atingiu mais de 3 anos. O paciente começou a se sentir muito bem , sem nenhum sintoma e parou por conta própria os medicamentos. Quatro meses após a tomografia mostrou progressão da doença maligna.

Mecanismo de ação

O naltrexone administrado em baixa dose ao deitar, bloqueia os receptores opiáceos endógenos por curto período de tempo. Durante o bloqueio dos receptores o organismo produz grandes quantidades de endorfinas e meta-enkefalinas como resposta tipo "feedback" positiva, as quais saturam esses receptores quando o naltrexone deixa de ocupá-los . As endorfinas e as meta-enkefalinas formadas neste processo vão induzir uma resposta imune aguda provocando intensa linfocitose com proliferação de linfócitos Th1 e supressão dos linfócitos Th2.

O naltrexone ingerido ao deitar provoca na hipófise o aumento agudo da produção de beta-endorfina e na supra-renal o aumento agudo da produção de meta-enkefalina . Cerca de 90% dessas substâncias são sintetizadas entre 2 e 4 horas da manhã e permanecem elevadas durante o dia inteiro. O naltrexone aumenta de 2 a 3 vezes a produção de meta-enkefalina, uma endorfina que ativa os receptores delta-opiáceos os quais produzem o fator de anti-crescimento tumoral relacionado a endorfina. As meta-enkefalinas provocam diminuição do crescimento tumoral, diminuição da síntese de DNA e diminuição da mitose via inibição do ciclo celular. As células malignas expostas à meta-enkefalina apresentam aumento de células na fase G0/G1 e diminuição das células na fase S e G2/M o que provoca drástica diminuição da proliferação maligna.

O naltrexone induz aumento do número e densidade de receptores opiáceos na membrana celular do tumor, fazendo com que tais células sejam mais responsivas aos efeitos inibidores do crescimento tumoral das endorfinas ali presentes provocando a apoptose das células malignas (morte celular). A presença de endorfinas no momento que as células malignas estão se dividindo provoca a morte da célula maligna.

Os níveis aumentados de endorfinas aumentam o número e a atividade das células "Natural Killer" principais células envolvidas no combate imunológico das células cancerosas. Ao lado do aumento das células NK, as endorfinas interferem em outra via de controle do câncer aumentando o número e função dos linfócitos, particularmente o CD8 citotóxico.

Altas doses de naltrexone bloqueiam completamente os receptores das endorfinas e enkefalinas, enquanto que baixas doses provocam o aumento da produção destes elementos, que permanecem elevadas durante o dia todo. Como a vida útil do naltrexone em baixa dose é apenas de 3 a 4 horas eles desocupam rapidamente os receptores opiáceos, os quais são ocupados pelas endorfinas as quais provocam sensação de bem estar geral e de energia com desaparecimento do cansaço ao lado dos efeitos no sistema imune e os

efeitos anti câncer.

O que acabamos de expor constitui-se em um novo método de controle desta doença metabólica crônica que é o câncer. Os diferentes mecanismos de ação contemplando tanto os efeitos na própria célula tumoral como os efeitos no sistema imunológico ao lado das observações da grande eficácia em pacientes não responsivos ao tratamento convencional, fazem desta estratégia uma das potentes armas que dispomos no momento.

Referências bibliográficas

1. Berkson BM, Rubin DM, Berkson AJ. The long-term survival of a patient with pancreatic cancer with metastases to the liver after treatment with the intravenous alpha-lipoic acid/low-dose naltrexone protocol. *Integr Cancer Ther*; 5(1): 83-9, 2006.
2. Bihari B First Annual low dose naltrexone conference at the New York Academy of Sciences; June 11, 2005 .
3. Caballero-Hernández D, Weber RJ, Hicks ME, Tamez-Guerra R, Rodriguez-Padilla C, Tamez-Guerra P, Rice KC, Ananthan S, Gomez-Flores R. Potentiation of rat lymphocyte proliferation by novel non-peptidic synthetic opioids. *Int Immunopharmacol*; 5(7-8): 1271-8, 2005.
4. Chen YL, Law PY, Loh HH. Inhibition of akt/protein kinase B signaling by naltrindole in small cell lung cancer cells. *Cancer Res*; 64(23): 8723-30, 2004.
5. Hytrek SD, McLaughlin PJ, Lang CM, Zagon IS. Inhibition of human colon cancer by intermittent opioid receptor blockade with naltrexone. *Cancer Lett*; 101(2): 159-64, 1996.
6. Lissoni P, Malugani F, Bordin V, Conti A, Maestroni G, Tancini G. A new neuroimmunotherapeutic strategy of subcutaneous low-dose interleukin-2 plus the long-acting opioid antagonist naltrexone in metastatic cancer patients progressing on interleukin-2 alone. *Neuro Endocrinol Lett*; 23(3): 255-8, 2002.
7. Lissoni P, Malugani F, Malysheva O, Kozlov V, Laudon M, Conti A, Maestroni G. Neuroimmunotherapy of untreatable metastatic solid tumors with subcutaneous low-dose interleukin-2, melatonin and naltrexone: modulation of interleukin-2-induced antitumor immunity by blocking the opioid system. *Neuro Endocrinol Lett*; 23(4): 341-4, 2002.
8. Matthew PM, Froelich CJ, Sibbitt WL Jr, Bankhurst AD. Enhancement of natural cytotoxicity by beta-endorphin, *J Immunol*, 130: 1658-1662, 1983.
9. Zagon IS, Hytrek SD, Lang CM, Smith JP, McGarrity TJ, Wu Y, McLaughlin PJ. Opioid growth factor ([Met5]enkephalin) prevents the incidence and retards the growth of human colon cancer. *Am J Physiol*, 271(3 Pt 2): R780-R786, 1996.
10. Zagon IS, McLaughlin PJ, Naltrexone modulates tumor response in mice with neuroblastoma. *Science*, 221: 671-3, 1983.
11. Zagon IS, McLaughlin PJ, Naltrexone prolongs the survival time of mice treated with neuroblastoma. *Life Sci*, 28: 1095-1102, 1981.
12. Zagon IS, McLaughlin PJ. Opioids and the apoptotic pathway in human cancer cells. *Neuropeptides*; 37(2): 79-88, 2003.
13. Zagon IS, McLaughlin PJ. Opioid growth factor (OGF) inhibits anchorage-independent growth in human cancer cells. *Int J Oncol*, 24(6): 1443-8, 2004.
14. Zagon IS, McLaughlin PJ. Opioids and differentiation in human cancer cells. *Neuropeptides*; 39(5): 495-505, 2005.
15. Zagon IS, Roesener CD, Verderame MF, Ohlsson-Wilhelm BM, Levin RJ, McLaughlin PJ. Opioid growth factor regulates the cell cycle of human neoplasias. *Int J Oncol*; 17(5): 1053-61, 2000.
16. Zagon IS, Verderame MF, Allen SS, McLaughlin PJ. Cloning, sequencing, expression and function of a cDNA encoding a receptor for the opioid growth factor, [Met(5)]enkephalin, *Brain Res* 849(1-2): 147-54, 1999.